

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ventavis 10 micrograma/ml solução para inalação por nebulização.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 10 micrograma de iloprost (sob a forma de iloprost-trometamol).

Cada ampola de 1 ml de solução contém 10 micrograma de iloprost.

Cada ampola de 2 ml de solução contém 20 micrograma de iloprost.

Excipiente com efeito conhecido:

Etanol 96% 0,81 mg por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para inalação por nebulização.

Solução transparente, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de doentes adultos com hipertensão pulmonar primária, classificada como classe funcional III da NYHA, para melhorar a capacidade de exercício e os sintomas.

4.2 Posologia e modo de administração

O Ventavis só deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hipertensão pulmonar.

Posologia

Dose por sessão de inalação

No início do tratamento com Ventavis, a primeira dose inalada deve ser de 2,5 micrograma de iloprost (conforme fornecido no aplicador bucal do nebulizador). Se esta dose for bem tolerada, a dosagem deve ser aumentada para 5 micrograma e mantida nesta dose. Em caso de baixa tolerabilidade à dose de 5 micrograma, a dose deve ser reduzida para 2,5 micrograma.

Dose diária

A dose por sessão de inalação deve ser administrada 6 a 9 vezes por dia de acordo com a necessidade e a tolerabilidade individuais.

Duração do tratamento

A duração do tratamento depende do estado clínico e é deixado ao critério do médico. Caso o estado do doente se deteriore com este tratamento, deverá considerar-se o tratamento com prostaciclina por via intravenosa.

Doentes com compromisso hepático

A eliminação do iloprost é reduzida em doentes com disfunção hepática (ver secção 5.2).

Para evitar acumulação indesejável ao longo do dia, é necessário tomar especial cuidado com estes doentes durante a titulação da dose inicial. Inicialmente, deverão ser administradas doses de 2,5 micrograma com intervalos entre dosagens de 3-4 horas (corresponde à administração máxima de 6 vezes ao dia). Depois disso, os intervalos entre doses poderão ser encurtados com cuidado, com base na tolerabilidade individual. Se a dose atingir um máximo de 5 micrograma, mais uma vez se deve optar por intervalos entre dosagens de 3-4 horas inicialmente, que serão encurtados posteriormente de acordo com a tolerabilidade individual. Não é provável uma acumulação de iloprost na sequência de um tratamento de vários dias devido à interrupção noturna da administração do medicamento.

Doentes com compromisso renal

Não há necessidade de se fazer uma adaptação da dose em doentes com uma depuração da creatinina > 30 ml/min (conforme determinado a partir da creatinina sérica utilizando as fórmulas Cockcroft e Gault). Não foram investigados nos ensaios clínicos doentes com uma clearance da creatinina ≤ 30 ml/min. Dados da administração intravenosa de iloprost, indicam que a eliminação é reduzida em doentes com insuficiência renal que necessitem de diálise. Assim, as mesmas recomendações de dosagem em doentes com afeção hepática (ver acima) devem ser aplicadas.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ventavis em crianças até aos 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados decorrentes de ensaios clínicos disponíveis. Modo de administração

Ventavis destina-se a ser administrado por via inalatória por nebulização. O Ventavis 10 micrograma/ml solução para inalação por nebulização é administrado com um dispositivo de inalação adequado (nebulizador) (ver secção 6.6).

Foi demonstrado que dois sistemas de nebulização de ar comprimido, HaloLite e Prodose, são nebulizadores adequados para a administração de Ventavis. Com ambos os sistemas, o diâmetro médio aerodinâmico da massa da gotícula de aerossol (MMAD) com iloprost situou-se entre 2,6 e 2,7 micrómetros. Para cada sessão de inalação, o conteúdo de uma ampola contendo 2 ml de Ventavis solução para inalação por nebulização será transferido para a câmara da medicação do nebulizador imediatamente antes da utilização. HaloLite e Prodose são sistemas dosimétricos. Param automaticamente assim que tiver sido administrada a dose pré-definida. O tempo de inalação depende do padrão respiratório do doente.

Dispositivo	Dose de iloprost no aplicador bucal	Tempo de inalação calculado (frequência de 15 respirações por minuto)
HaloLite e Prodose	2,5 micrograma	4 a 5 min
	5 micrograma	8 a 10 min

Para uma dose de 5 micrograma de iloprost no aplicador bucal, recomenda-se que sejam completados dois ciclos de inalação com programa de dose pré-definida de 2,5 micrograma com o conteúdo de uma ampola contendo 2 ml de Ventavis solução para inalação por nebulização, que é marcado com dois anéis de cor (branco – rosa).

Demonstrou-se também que Venta-Neb, um nebulizador ultrassónico portátil alimentado a bateria, é igualmente adequado para a administração de Ventavis. O MMAD medido das gotículas de aerossol era de 2,6 micrómetros.

Para cada sessão de inalação será transferido o conteúdo de uma ampola contendo 2 ml de Ventavis solução para inalação por nebulização e que é marcado com dois anéis de cor (branco – rosa) para a câmara de medicamento do nebulizador imediatamente antes da sua utilização.

Podem funcionar dois programas:

P1 Programa 1 : 5 micrograma de substância ativa no aplicador bucal para 25 ciclos de inalação.

P2 Programa 2 : 2,5 micrograma de substância ativa no aplicador bucal para 10 ciclos de inalação.

A seleção do programa pré-definido é feita pelo médico.

O Venta-Neb indica ao doente que deve inalar mediante um sinal ótico e acústico. O nebulizador para após a dose pré-definida ter sido administrada.

Para obter o tamanho de gotícula ideal para a administração de Ventavis deve utilizar-se a placa defletora verde. Para obter pormenores, consulte o manual de instruções do nebulizador Venta-Neb. Para mais pormenores consulte o manual de instruções do nebulizador Venta-Neb.

Dispositivo	Dose de iloprost no aplicador bucal	Tempo de inalação calculado
Venta-Neb	2,5 micrograma	4 min
	5 micrograma	8 min

O sistema I-Neb AAD é um sistema nebulizador portátil, manual, com tecnologia de rede vibratória. Este sistema cria gotículas por ultrassons, o que força a solução através de uma rede. O nebulizador I-Neb AAD é igualmente adequado para a administração de Ventavis. O MMAD medido das gotículas de aerossol era de 2,1 micrómetros.

Este nebulizador monitoriza o padrão respiratório para determinar o tempo de pulsação necessário para fornecer a dose pré-definida de 2,5 ou 5 micrograma de iloprost.

A dose pré-definida fornecida pelo sistema I-Neb AAD é controlada pela câmara de medicamento em combinação com um disco de controlo. Existem duas câmaras de medicamento codificadas por cores. Para cada câmara de medicação existe um disco de controlo codificado com a cor correspondente: A câmara de medicamento com a lingueta vermelha é utilizada juntamente com o disco de controlo vermelho para a dose de 2,5 micrograma.

A câmara de medicamento com a lingueta roxa é utilizada juntamente com o disco de controlo roxo para a dose de 5 micrograma.

Para cada sessão de inalação com o sistema I-Neb AAD, o conteúdo de uma ampola de 1 ml de Ventavis, apresentando dois anéis de cor (branco-amarelo), será transferido para a câmara de medicamento adequada imediatamente antes da sua utilização.

Dispositivo	Dose de iloprost no aplicador bucal	Tempo de inalação calculado
I-Neb AAD	2,5 micrograma	3,2 min
	5 micrograma	6,5 min

Uma vez que foi demonstrado que o nebulizador I-Neb produz um aerossol com características físicas ligeiramente diferentes dos produzidos pelos dispositivos HaloLite, Prodose e Venta-Neb e de rápida libertação da solução (ver secção 5.2), os doentes que tenham estabilizado com um nebulizador não devem trocar para outro nebulizador sem a supervisão do médico assistente.

Não foram estabelecidas a eficácia e a tolerabilidade do iloprost inalado quando administrado com outros sistemas nebulizadores, que proporcionam características diferentes de nebulização da solução de iloprost.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Situações em que os efeitos do Ventavis sobre as plaquetas podem aumentar o risco de hemorragia (por exemplo, úlceras pépticas ativas, trauma, hemorragia intracraniana).
- Doença coronária grave ou angina instável.
- Enfarte do miocárdio nos últimos seis meses.
- Insuficiência cardíaca descompensada se não se encontrar sob vigilância médica rigorosa.
- Arritmias graves; acidentes cerebrovasculares (por exemplo, acidente isquémico transitório, acidente vascular cerebral) nos últimos 3 meses.

- Hipertensão pulmonar devido a doença oclusiva venosa.
- Defeitos valvulares congênitos ou adquiridos com perturbações da função do miocárdio clinicamente relevantes não relacionadas com hipertensão pulmonar.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A utilização de Ventavis não é recomendada em doentes com hipertensão pulmonar instável, com insuficiência cardíaca direita avançada. Em caso de deterioração ou agravamento da insuficiência cardíaca direita, deverá considerar-se a transferência para outros medicamentos.

Hipotensão

Deve monitorizar-se a pressão arterial quando se inicia Ventavis. Em doentes com tensão arterial sistémica baixa e em doentes com hipotensão postural ou que estejam a tomar medicamentos que reduzem os níveis de tensão arterial, deve ter-se cuidado para evitar mais situações de hipotensão. Não se deve iniciar Ventavis em doentes com tensão arterial sistólica inferior a 85 mmHg. Os médicos devem estar alerta para a presença de patologias ou medicamentos concomitantes que possam aumentar o risco de hipotensão e síncope (ver secção 4.5).

Síncope

O efeito vasodilatador pulmonar do iloprost administrado por inalação é de curta duração (uma a duas horas).

A síncope é um sintoma comum da própria doença e pode também ocorrer durante o tratamento. Os doentes em que ocorrer síncope associada a hipertensão pulmonar devem evitar quaisquer esforços suplementares, por exemplo, durante a prática de exercício físico. Antes de praticar exercício físico poderá ser útil fazer uma inalação. O aumento da ocorrência de síncope pode refletir falhas terapêuticas e/ou efetividade insuficiente e agravamento da doença. Deve, portanto, considerar-se a necessidade de adaptar e/ou alterar a terapêutica (ver secção 4.8).

Doentes com doenças das vias respiratórias

A inalação com Ventavis poderá implicar o risco de induzir broncospasmo, especialmente em doentes com hiperatividade brônquica (ver secção 4.8). Contudo, não foram estabelecidos os benefícios de Ventavis em doentes que apresentem concomitantemente Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) e asma grave. Doentes que apresentem concomitantemente DOPC, infeções pulmonares agudas e asma grave deverão ser cuidadosamente vigiados.

Se ocorrerem sinais de edema pulmonar quando é administrado iloprost por inalação em doentes com hipertensão pulmonar, deverá considerar-se a possibilidade de existência de doença pulmonar veno-oclusiva. O tratamento deve ser interrompido.

Interrupção da terapêutica

No caso da interrupção da terapêutica com Ventavis, o risco de efeitos de dependência não está formalmente excluído. Deve manter-se uma vigilância cuidadosa do doente quando se interrompe a terapêutica com iloprost por inalação, devendo considerar-se um tratamento alternativo em doentes em estado crítico.

Compromisso renal ou hepático

Dados obtidos com iloprost administrado por via intravenosa indicam que, a eliminação de iloprost é reduzida em doentes com disfunção hepática e em doentes com insuficiência renal que necessitem de diálise (ver secção 5.2). É recomendável uma titulação de dose inicial cautelosa, utilizando intervalos de dosagem de 3-4 horas (ver secção 4.2).

Níveis da glicose sérica

Tratamento por via oral prolongado até um máximo de um ano com claterato de iloprost em cães esteve associado a níveis de glicose sérica em jejum ligeiramente aumentados. Não é possível excluir que tal também possa ser relevante no ser humano em caso de terapêutica prolongada com Ventavis.

Exposição indesejada a Ventavis

Para minimizar a exposição accidental, recomenda-se que o Ventavis seja utilizado com nebulizadores com sistemas ativados por inalação (tais como, HaloLite/Prodose, I-Neb) e que se mantenha a divisão bem ventilada.

Os recém-nascidos, lactentes e mulheres grávidas não devem ser sujeitos a Ventavis no ar ambiente.

Contacto com a pele e olhos, ingestão oral

Ventavis solução para inalação por nebulização não deverá entrar em contacto com a pele e os olhos; a ingestão oral da solução de Ventavis deverá ser evitada. Durante a sessão de nebulização deve evitar-se a máscara facial e utilizar-se apenas um aplicador bucal.

Ventavis contém etanol

Ventavis contém pequenas quantidades de etanol (alcoool) (menos do que 100 mg por dose).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Iloprost pode aumentar os efeitos dos agentes vasodilatadores e anti-hipertensores e favorecer o risco de hipotensão (ver secção 4.4). Recomenda-se precaução em caso de coadministração de Ventavis com outros agentes anti-hipertensores ou vasodilatadores uma vez que pode ser necessário proceder a um ajuste da dose.

Uma vez que o iloprost inibe a função plaquetária, a sua utilização com anticoagulantes (como os anticoagulantes do tipo heparina e cumarina), ou outros inibidores de agregação plaquetária (como o ácido acetilsalicílico, medicamentos anti-inflamatórios não esteróides, clopidogrel e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa: abciximab, eptifibatido e tirofiban), pode aumentar o risco de hemorragia. Recomenda-se uma vigilância cuidadosa dos doentes a tomar anticoagulantes ou outros inibidores da agregação plaquetária, de acordo com a prática clínica habitual.

A perfusão intravenosa de iloprost não tem qualquer efeito quer sobre a farmacocinética de doses orais múltiplas de digoxina em doentes quer sobre a farmacocinética de ativador do plasminogénio (t-PA) coadministrado. Embora não tenham sido realizados estudos clínicos, estudos *in vitro* investigando o potencial inibitório do iloprost sobre a atividade de enzimas do citocromo P450 revelaram que não é de prever qualquer inibição relevante do metabolismo do fármaco através destas enzimas por parte do iloprost.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Estudos em animais demonstraram efeitos na reprodução (ver secção 5.3).

A quantidade de dados sobre a utilização de iloprost em mulheres grávidas é limitada.

Tendo em conta o benefício materno, a utilização de Ventavis durante a gravidez pode ser considerado nas mulheres que optem por continuar com a gravidez, apesar dos riscos conhecidos da hipertensão pulmonar durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se iloprost/metabolitos são excretados no leite humano. Foram observados níveis muito baixos de iloprost no leite de ratos (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes e é preferível evitar amamentar durante a terapêutica com Ventavis.

Fertilidade

Estudos em animais não revelaram efeitos prejudiciais de Iloprost na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ventavis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis em doentes com sintomas hipotensivos tais como tonturas.

Deve tomar-se cuidado durante a iniciação da terapêutica até terem sido determinados quaisquer efeitos sobre o indivíduo.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Além de efeitos locais resultantes da administração de iloprost por inalação como, por exemplo, tosse, as reações adversas com iloprost estão relacionadas com as propriedades farmacológicas das prostaciclinas.

As reações adversas observadas com frequência ($\geq 20\%$) em ensaios clínicos incluem vasodilatação (incluindo hipotensão), cefaleia e tosse. As reações adversas mais graves foram hipotensão, acontecimentos hemorrágicos e broncospasmo.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas descritas abaixo são baseadas em dados acumulados de ensaios clínicos de fase II e III envolvendo 131 doentes tomando o Ventavis 10 micrograma/mle em dados da vigilância pós comercialização. As frequências das reações adversas são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$) e frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). As reações adversas identificadas apenas durante a vigilância pós-comercialização e para as quais não foi possível estimar uma frequência a partir dos dados dos ensaios clínicos são indicadas em "Frequência desconhecida".

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Frequência desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático	Acontecimentos hemorrágicos*§		Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Doenças cardíacas		Taquicárdia, Palpitações	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas	
Vasculopatias	Vasodilatação	Síncope§ (ver secção 4.4), Hipotensão*	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Desconforto no peito/ dor no peito Tosse	Dor faringolaríngea Irritação da garganta Dispneia	Broncoespasmo* (ver secção 4.4)/ Pieira
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Diarreia, vómitos, irritação na boca e na língua, incluindo dor	Disgeusia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Exantema cutâneo	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor no maxilar/trismo		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema Periférico [§]		

* Foram comunicados casos com perigo de vida e/ou casos fatais.

§ ver secção “Descrição de reações adversas selecionadas”

Descrição de reações adversas selecionadas

Os casos de hemorragia (principalmente epistaxe e hemóptise) foram frequentes nesta população de doentes com uma elevada percentagem a tomar medicação anticoagulante. O risco de hemorragia pode estar aumentado em doentes quando potenciais inibidores da agregação plaquetária ou anticoagulantes são administrados concomitantemente (ver secção 4.5). Casos fatais incluem hemorragia cerebral e intracraniana.

A síncope é um sintoma frequente da própria doença, mas também pode ocorrer durante a terapêutica. A maior frequência de ocorrência de síncope pode estar relacionada com a deterioração da doença ou com a insuficiente efetividade do produto (ver secção 4.4).

O edema periférico é um sintoma muito frequente da própria doença, mas também pode ocorrer durante a terapêutica. A ocorrência de edema periférico pode estar relacionada com a deterioração da doença ou com a insuficiente efetividade do produto.

Notificação de reacções adversas supeitas

A notificação de reacções adversas supseitas após autorização de um medicamento é essencial. Permite a monitorização do balanço benefício/risco do medicamento. Solicita-se aos profissionais de saúde a notificação de qualquer superita de reacções adversas através do sistema nacional de notificação listado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Em caso de sobredosagem, pode prever-se reacção hipotensiva/vasovagal bem como cefaleia, rubor, náuseas, vômitos e diarreia. Poderá também ser possível um aumento da pressão arterial, bradicardia ou taquicardia e dor nos membros ou costas.

Gestão

Não existe qualquer antídoto específico. Recomenda-se a interrupção da sessão de inalação, a monitorização e medidas sintomáticas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antitrombóticos, inibidores de agregação plaquetária excluindo a heparina, código ATC: B01AC11

Iloprost, o princípio ativo do Ventavis, é um análogo de prostaciclina sintético. Foram observados os seguintes efeitos farmacológicos *in vitro*:

- Inibição de agregação plaquetária, aderência de plaquetas e reacção de libertação
- Dilatação de arteríolas e vénulas
- Aumento da densidade capilar e redução da permeabilidade vascular aumentada causada por mediadores como a serotonina ou a histamina na microcirculação
- Estimulação do potencial fibrinolítico endógeno

Os efeitos farmacológicos após inalação do Ventavis são:

Ocorreu vasodilatação direta do leito arterial pulmonar com melhoria significativa consecutiva da pressão arterial pulmonar, resistência vascular pulmonar e débito cardíaco, bem como saturação de oxigénio no sangue venoso misto.

Num pequeno estudo, aleatório, com dupla ocultação e controlado com placebo (o ensaio STEP), 34 doentes tratados com bosentan 125 mg duas vezes por dia durante pelo menos 16 semanas, que apresentavam condições hemodinâmicas estáveis antes da inclusão no estudo, toleraram a adição de iloprost inalado na concentração de 10 micrograma/ml (até 5 micrograma 6 a 9 vezes por dia durante o período de vigília). A dose média diária inalada foi de 27 micrograma e o número médio de inalações por dia foi de 5,6. Os efeitos adversos agudos em doentes medicados concomitantemente com bosentan e iloprost foram consistentes com as observadas na experiência de maior dimensão do estudo de fase 3 em doentes medicados apenas com iloprost. Nenhuma conclusão fiável pode ser estabelecida sobre a eficácia da associação uma vez que o tamanho da amostra foi limitado e o estudo foi de curta duração.

Não há dados clínicos disponíveis comparando diretamente, em observações intradoentes, a resposta hemodinâmica aguda após administração intravenosa com a resposta após administração do iloprost

por inalação. A hemodinâmica observada sugere uma resposta aguda com efeito preferencial do tratamento por inalação sobre o vasos pulmonares. O efeito vasodilatador pulmonar de cada inalação regride no prazo de uma a duas horas.

No entanto, o valor predictivo destes dados hemodinâmicos agudos é considerado de valor limitado uma vez que a resposta aguda não se correlaciona, em todos os casos, com os benefícios a longo prazo do tratamento com iloprost por inalação.

Eficácia em doentes adultos com hipertensão pulmonar

Foi realizado um estudo de fase III (estudo RRA02997), randomizado, duplamente cego, multicêntrico, controlado com placebo, em 203 doentes adultos (iloprost inalado na concentração de 10 micrograma/ml: N=101; placebo: n=102) com hipertensão pulmonar estável. O iloprost inalado (ou placebo) foi adicionado à terapêutica habitual dos doentes, que podia incluir uma combinação de anticoagulantes, vasodilatadores (ex. bloqueadores dos canais de cálcio), diuréticos, oxigénio, e digitálicos, mas não PGI₂ (prostaciclina ou os seus análogos). Foi diagnosticado a 108 dos doentes incluídos hipertensão pulmonar primária, a 95 foi diagnosticado hipertensão pulmonar secundária, dos quais 56 foram associados a doença tromboembólica crónica, 34 com doença do tecido conjuntivo (incluindo CREST e esclerodermia) e 4 foram considerados relacionados com medicamentos anorexígenos. Os valores iniciais do teste da marcha de 6 minutos refletiram uma limitação moderada ao exercício: no grupo iloprost, a média foi 332 metros (valor mediano: 340 metros) e no grupo placebo a média foi de 315 metros (valor mediano: 321 metros). No grupo iloprost, a dose mediana diária inalada foi 30 micrograma (intervalo 12,5 a 45 micrograma/dia). Para este estudo, o objectivoprímário de eficácia definido foi um critério de respostas combinadas que consistiam na melhoria da capacidade de exercício (teste da marcha de 6 minutos) às 12 semanas de pelo menos 10% *versus* o inicial, e melhoria de pelo menos uma classe NYHA às 12 semanas *versus* o inicial, e a não deterioração da hipertensão pulmonar ou morte em qualquer altura anterior às 12 semanas. A taxa de respostas ao iloprost foi 16,8% (17/101) e a taxa de resposta no grupo placebo foi 4,9% (5/102) (p=0,007).

No grupo iloprost, a alteração média na distância após 12 semanas de tratamento no teste da marcha de 6 minutos foi um aumento de 22 metros (-3,3 metros no grupo placebo, sem imputação de dados por mortes ou valores em falta).

No grupo iloprost, a classe NYHA foi melhorada em 26% dos doentes (placebo:15%) (p=0,032), manteve-se em 67,7% dos doentes (placebo:76%) e piorou em 6,3% dos doentes (placebo: 9%). Os parâmetros hemodinâmicos invasivos foram avaliados no início e após 12 semanas de tratamento.

A análise de subgrupos demonstrou que não foi observado efeito terapêutico comparado com o placebo no teste da marcha de 6 minutos no subgrupo de doentes com hipertensão pulmonar secundária. O aumento médio no teste da marcha de 6 minutos de 44,7 metros de um valor médio inicial de 329 metros *versus* uma alteração de -7,4 metros de um valor inicial médio de 324 metros no grupo placebo (sem imputação de dados por mortes ou valores em falta) foi observado no subgrupo de 49 doentes com hipertensão pulmonar primária a receber tratamento com iloprost inalado durante 12 semanas (46 doentes no grupo placebo).

Não foram realizados estudos com Ventavis em crianças com hipertensão pulmonar.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Quando o iloprost na concentração de 10 micrograma/ml é administrado por meio de inalação em doentes com hipertensão pulmonar (dose de iloprost no aplicador bucal: 5 micrograma; tempo de inalação entre 4.6-10.6 min), foram observados níveis séricos máximos de 100 a 200 picogramas/ml no fim da sessão de inalação. Estes níveis diminuem com semividas entre aproximadamente 5 e 25 minutos. Ao fim de 30 minutos a 1 hora após o fim da inalação, o iloprost não é detetável no compartimento central (limite de quantificação 25 picogramas/ml).

Distribuição

Não foram realizados estudos após a inalação.

Após perfusão intravenosa, o volume de distribuição aparente em condições de estabilidade era de 0,6 a 0,8 l/kg em participantes saudáveis. A ligação total do iloprost às proteínas do plasma é independente da concentração na gama de 30 a 3.000 picogramas/ml e totaliza aproximadamente 60 %, dos quais 75% se devem à ligação à albumina.

Biotransformação

Não foram realizados estudos para investigar o metabolismo de iloprost após a inalação de Ventavis.

Após a administração intravenosa, iloprost é extensamente metabolizado por meio de oxidação beta da cadeia lateral de carboxil. Não é eliminada nenhuma substância inalterada. O principal metabolito é o tetranor-iloprost, que se encontra na urina na forma livre e conjugada. O tetranor-iloprost é farmacologicamente inativo conforme demonstrado nas experiências realizadas em animais. Resultados de estudos *in vitro* revelam que o metabolismo dependente de CYP 450 desempenha apenas um papel de menor importância na biotransformação do iloprost. Outros estudos *in vitro* sugerem que o metabolismo do iloprost nos pulmões é semelhante após administração intravenosa ou inalação.

Eliminação

Não foram realizados estudos após a inalação.

Em indivíduos com função renal e hepática normal, a eliminação do iloprost após perfusão intravenosa é caracterizada, na maior parte dos casos, por um perfil de duas fases com semividas médias de 3 a 5 minutos e de 15 a 30 minutos. A depuração total de iloprost foi de cerca de 20 ml/kg/min, o que indica uma contribuição extra-hepática para o metabolismo de iloprost.

Foi realizado um estudo de equilíbrio de massa utilizando ³H-iloprost em indivíduos saudáveis. Após perfusão intravenosa, a recuperação de radioatividade total é de 81% e as respetivas recuperações na urina e fezes são de 68% e 12%. Os metabolitos são eliminados do plasma e urina em 2 fases, para as quais foram calculadas semividas de cerca de 2 e 5 horas (plasma) e 2 e 18 horas (urina).

Farmacocinética após utilização com diferentes nebulizadores

Num estudo aleatorizado, cruzado com 20 adultos saudáveis, foi investigada a farmacocinética após inalação de Ventavis (5 micrograma de iloprost) através do I-Neb AAD em comparação com o nebulizador Prodose (disco de 5 micrograma).

Foram encontrados níveis séricos superiores (C_{max}) e de exposição sistémica ($AUC_{(0-t_{last})}$) bem como um curto espaço de tempo (t_{max}) para alcançar concentrações séricas máximas, após a inalação com Ventavis através I-NebAAD em comparação com o nebulizador Prodose. Os resultados farmacocinéticos refletem as ligeiras diferenças das características *in vitro* destes nebulizadores (ver secção 4.2).

Parâmetros de Farmacovigilância de Iloprost depois da inalação de 5 micrograma de iloprost através do I-Neb AAD vs Prodose

	$C_{\max}$ (pg/mL) significado geométrico (CV%)	$t_{\max}$ (h), mediana (intervalo)	$AUC_{(0-t_{\text{last}})}$ (pg·h/mL) significado geométrico(CV%)
I-Neb	119 (41.2%)	0.147 (0.086 – 0.268)	28.9 (47.4%)
Prodose	80.0 (46.7%)	0.183 (0.133 – 0.279)	18.7 (50.5%)

$AUC_{(0-t_{\text{last}})}$ = área sob a Curva de tempo – concentração das 0 h até ao ultimo nível sérico mensurável.

CV = coeficiente de variação

Características nos doentes

Disfunção renal

Num estudo com perfusão intravenosa de iloprost, os doentes com insuficiência renal em fase terminal a fazerem tratamento de diálise intermitente, demonstraram uma clearance significativamente mais baixa (CL média = 5 ± 2 ml/minuto/kg) do que a observada em doentes com insuficiência renal que não estavam a fazer tratamento de diálise intermitente (CL média = 18 ± 2 ml/minuto/kg).

Disfunção hepática

Como o iloprost é extensamente metabolizado pelo fígado, os níveis plasmáticos da substância ativa são influenciados por alterações na função hepática. Num estudo intravenoso, os resultados obtidos envolveram 8 doentes com cirrose hepática. A clearance média do iloprost está estimada em 10 ml/minuto/kg.

Idade e sexo

A idade e o sexo não são clinicamente relevantes para a farmacocinética do iloprost.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade sistémica

Em estudos de toxicidade aguda, doses únicas intravenosas e orais de iloprost produziram sintomas de intoxicação graves ou morte (IV) a doses cerca de duas ordens de grandeza acima da dose terapêutica intravenosa. Considerando a elevada potência farmacológica do iloprost e as doses absolutas necessárias para fins terapêuticos, os resultados obtidos em estudos de toxicidade aguda não indicam um risco de efeitos adversos agudos nos seres humanos. Conforme seria de esperar de uma prostaciclina, o iloprost produziu efeitos hemodinâmicos (vasodilatação, vermelhidão da pele, hipotensão, inibição da função plaquetária, dificuldades respiratórias) e sinais gerais de intoxicação como apatia, perturbações da marcha e alterações posturais.

A perfusão contínua IV/SC de iloprost até 26 semanas em roedores e não roedores não causou qualquer toxicidade nos órgãos a níveis de dosagem que excederam a exposição sistémica terapêutica humana entre 14 e 47 vezes (com base nos níveis plasmáticos). Apenas foram observados efeitos farmacológicos previstos como, por exemplo, hipotensão, vermelhidão da pele, dispneia e aumento da motilidade intestinal.

Com base nos valores de $C_{\max}$ em ratos, a exposição sistémica nestes estudos parentéricos foi aproximadamente 3,5 vezes superior à exposição máxima alcançável após inalação. A dose máxima alcançável de 48,7 micrograma/kg/dia foi também o “nível a que não se observam efeitos secundários” (NOAEL) conforme avaliado nos estudos de toxicidade por inalação realizados em ratos com uma duração máxima de 26 semanas. Após inalação, a exposição sistémica baseada em valores da AUC em

ratos excedeu aproximadamente 13 vezes a exposição terapêutica correspondente em doentes humanos.

Potencial genotóxico, tumorigenicidade

Não se observou qualquer evidência de potencial mutagénico em estudos *in vitro* (células bacterianas, mamíferas e linfócitos humanos) e estudos *in vivo* (teste de micronúcleos) de efeitos genotóxicos. Não foi observado qualquer potencial tumorigénico do iloprost em estudos de tumorigenicidade realizados em ratos e ratinhos.

Toxicologia reprodutiva

Em estudos de toxicidade embrio-fetal realizados em ratos, a administração intravenosa contínua de iloprost originou anomalias, falanges únicas nas patas da frente em alguns fetos/crias, sem dependência da dose.

Estas alterações não são consideradas como efeitos teratogénicos, mas estão muito provavelmente relacionadas com o atraso de crescimento induzido pelo iloprost na organogénese tardia devido a alterações hemodinâmicas na unidade fetoplacentária. Não foram observados distúrbios no desenvolvimento pós natal e no desempenho reprodutivo na descendência criada, indicando que o retardamento observado nos ratos foi compensado durante o desenvolvimento pós natal. Em estudos de embriotoxicidade comparáveis realizados em coelhos e macacos não foram observadas as referidas anomalias mesmo após níveis posológicos consideravelmente mais elevados que excedem múltiplas vezes a dose humana.

Nos ratos, foi observada uma passagem de níveis baixos de iloprost e/ou metabolitos para o leite (menos de 1% da dose de iloprost administrada por via intravenosa). Não foram observados distúrbios no desenvolvimento pós natal e no desempenho reprodutivo em animais expostos durante a amamentação.

Tolerância local, sensibilização de contacto e potencial de antigenicidade

Nos estudos de inalação realizados em ratos, a administração de uma formulação de iloprost com uma concentração de 20 micrograma/ml até 26 semanas não provocou qualquer irritação local do trato respiratório superior e inferior.

Uma sensibilização dérmica (teste de maximização) e um estudo de antigenicidade em porquinhos-da-índia não revelaram qualquer potencial de sensibilização.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Trometamol
Etanol
Cloreto de sódio
Ácido clorídrico (para ajuste de pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de 1 ml, vidro incolor de tipo I, contendo 1 ml de solução para inalação por nebulização, codificadas com dois anéis de cor (branco-amarelo).

Ampolas de 3 ml, vidro incolor de tipo I, contendo 2 ml de solução para inalação por nebulização, codificadas com dois anéis de cor (branco - rosa).

Solução para inalação por nebulização de 1 ml:

Embalagens contendo 30 ou 168 ampolas.

Solução para inalação por nebulização de 2 ml:

Embalagens contendo 30, 90, 100 e 300 ampolas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para cada sessão de inalação, o conteúdo de uma ampola de Ventavis aberta tem que ser transferido na totalidade para a câmara do nebulizador imediatamente antes da utilização.

Após cada sessão de inalação, qualquer solução que tenha ficado no nebulizador deve ser eliminada. Além disso, as instruções de higiene e limpeza dos nebulizadores fornecidas pelos fabricantes dos dispositivos devem ser cuidadosamente observadas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlim
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/255/001
EU/1/03/255/002
EU/1/03/255/003
EU/1/03/255/004
EU/1/03/255/005
EU/1/03/255/006
EU/1/03/255/007
EU/1/03/255/008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de setembro de 2003

Data da última renovação: 26 de Agosto de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Berlimed S.A., Polígono Industrial Santa Rosa s/n, 28806 Alcalá de Henarez, Madrid, Espanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

(EMBALAGEM COM 30 AMPOLAS EM CAIXA COM 90 (3 X 30) AMPOLAS COM 2 ML)
(EMBALAGEM COM 30 AMPOLAS EM CAIXA COM 300 (10 X 30) AMPOLAS COM 2 ML)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ventavis 10 micrograma/ml solução para inalação por nebulização
Iloprost

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de solução contém 10 micrograma de iloprost (sob a forma de iloprost trometamol).
Cada ampola de 2 ml de solução contém 20 micrograma de iloprost.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
trometamol, etanol, cloreto de sódio, ácido clorídrico (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para inalação por nebulização.
30 ampolas com 2 ml. Componente da embalagem, não pode ser comercializado em separado.
Parte embalagem contendo 90 ampolas com 2 ml Parte embalagem contendo 300 ampolas com 2 ml. As embalagens individuais não podem ser comercializadas individualmente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlim
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/255/007 [90 (3 x 30) x 2 ml]
EU/1/03/255/008 [300 (10 x 30) x 2 ml]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ventavis 10 microgram/ml; 2 ml

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**(ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO)****30 AMPOLAS COM 2 ML****90 AMPOLAS COM 2 ML****90 (3 x 30) AMPOLAS COM 2 ML****100 AMPOLAS COM 2 ML****300 AMPOLAS COM 2 ML****300 (10 x 30) AMPOLAS COM 2 ML****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ventavis 10 micrograma/ml solução para inalação por nebulização
Iloprost

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de solução contém 10 micrograma de iloprost (sob a forma de iloprost-trometamol).
Cada ampola de 2 ml de solução contém 20 micrograma de iloprost.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

trometamol, etanol, cloreto de sódio, ácido clorídrico (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para inalação por nebulização.

30 ampolas com 2 ml.

90 ampolas com 2 ml.

90 (3 x 30) ampolas com 2 ml.

100 ampolas com 2 ml.

300 ampolas com 2 ml.

300 (10 x 30) ampolas com 2 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlim
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/255/001	(30 x 2 ml)
EU/1/03/255/006	(90 x 2 ml)
EU/1/03/255/007	(90 (3 x 30) x 2 ml)
EU/1/03/255/002	(100 x 2 ml)
EU/1/03/255/003	(300 x 2 ml)
EU/1/03/255/008	(300 (10 x 30) x 2 ml)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ventavis 10 microgram/ml; 2 ml

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**(EMBALAGEM COM 42 AMPOLAS EM CAIXA COM 168 (4 X 42) AMPOLAS COM 1 ML)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ventavis 10 micrograma/ml solução para inalação por nebulização
Iloprost

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de solução contém 10 micrograma de iloprost (sob a forma de iloprost-trometamol).
Cada ampola de 1 ml de solução contém 10 micrograma de iloprost.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
trometamol, etanol cloreto de sódio, ácido clorídrico (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para inalação por nebulização.
42 ampolas com 1 ml. Componente da embalagem, não pode ser comercializado em separado.
Parte da embalagem contendo 168 ampolas com 1 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/255/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ventavis 10 microgram/ml; 1 ml

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

(ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO /
30 AMPOLAS COM 1 ML
168 AMPOLAS COM 1 ML)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ventavis 10 micrograma/ml solução para inalação por nebulização
Iloprost

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de solução contém 10 microgramas de iloprost (sob a forma de iloprost-trometamol).
Cada ampola de 1 ml de solução contém 10 micrograma de iloprost

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
trometamol, etanol , cloreto de sódio, ácido clorídrico (para ajuste do pH), água para preparações
injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para inalação por nebulização.
30 ampolas com 1 ml.
168 ampolas com 1 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlim
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/255/004 (30 x 1 ml)
EU/1/03/255/005 (168 x 1 ml)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Para administração com o nebulizador I-Neb.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ventavis 10 microgram/ml; 1 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

(AMPOLA COM 2 ML)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ventavis 10 micrograma/ml solução para inalação por nebulização
Iloprost
Via inalatória

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

(AMPOLA COM 1 ML)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ventavis 10 micrograma/ml solução para inalação por nebulização
Iloprost
Via inalatória

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ventavis 10 micrograma/ml solução para inalação por nebulização Iloprost

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O que contém este folheto:

1. O que é Ventavis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ventavis
3. Como utilizar Ventavis
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ventavis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ventavis e para que é utilizado

O que é Ventavis

A substância ativa de Ventavis é o iloprost. Imita uma substância natural existente no organismo chamada prostaciclina. O Ventavis inibe o bloqueio ou o estreitamento indesejado de vasos sanguíneos e permite um maior fluxo de sangue através dos vasos.

Para que é utilizado Ventavis

Ventavis é utilizado para tratar casos moderados de hipertensão pulmonar primária (PPH). A PPH é um tipo de hipertensão pulmonar da qual se desconhece a causa da pressão elevada de sangue. Este é um problema de saúde em que a pressão arterial nos vasos sanguíneos entre o coração e os pulmões é muito alta.

Ventavis é utilizado para melhorar a capacidade de exercício (a capacidade de desenvolver actividades físicas) e sintomas.

Como Ventavis funciona

A nebulização permite transportar Ventavis até aos pulmões, onde possa atuar com maior eficácia na artéria entre o coração e os pulmões. A melhoria do fluxo sanguíneo conduz a um melhor fornecimento de oxigénio ao corpo e à redução do esforço cardíaco.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ventavis

Não utilize Ventavis:

- **se tem alergia** ao iloprost ou a qualquer outro componente de Ventavis (ver também a secção 6. Conteúdo da embalagem e outras informações).
- **se está em risco de hemorragia** – por exemplo, se tiver uma úlcera ativa, no estômago ou no início do intestino delgado (úlceras duodenais), se tiver sofrido algum ferimento (traumatismo) ou se estiver em risco de hemorragias cerebrais.
- **se tem um problema cardíaco**, tal como:
 - fluxo sanguíneo deficiente para os músculos do coração (doença coronária grave ou angina de peito instável). Os sintomas podem incluir dores de peito
 - um ataque cardíaco nos últimos seis meses
 - insuficiência cardíaca (insuficiência cardíaca descompensada) que não está sob vigilância médica apertada
 - batimento cardíaco instável grave
 - um problema numa válvula cardíaca (congénita ou adquirida) que faça com que o coração funcione com dificuldades (não relacionado com hipertensão pulmonar).
- **se teve um acidente vascular cerebral nos últimos 3 meses** ou qualquer outra ocorrência que tenha reduzido o fornecimento de sangue ao cérebro (p. ex., acidente isquémico transitório)
- **se a sua hipertensão pulmonar se deve a um bloqueio ou a uma veia obstruída** (doença venosa oclusiva)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Ventavis.

- A inalação de Ventavis pode desencadear dificuldades respiratórias (ver secção 4), especialmente em doentes com broncoespasmo (constricção muscular repentina das paredes das pequenas vias aéreas) e pieira. Informe o seu médico **se tiver uma infeção pulmonar, asma grave ou doença pulmonar crónica (doença pulmonar obstrutiva crónica)**. O seu médico fará uma vigilância apertada.
- **A sua pressão arterial será verificada antes do tratamento e se for demasiado baixa** (inferior a 85 mmHg para o valor superior) então o tratamento com Ventavis não deve ser iniciado.
- Regra geral, vai precisar de **tomar especial cuidado para tentar evitar efeitos da tensão arterial baixa**, como desmaios e tonturas:
 - Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer outro medicamento, pois o efeito combinado com Ventavis poderá baixar ainda mais a sua tensão arterial (ver abaixo "Outros medicamentos e Ventavis").
 - Levante-se devagar quando sair de cadeiras ou da cama.
 - Se tiver tendência a desmaiar assim que sai da cama, pode ser útil tomar a sua primeira dose do dia enquanto ainda está deitado. Se tiver tendência para episódios de desmaio, evite esforços excecionais como, por exemplo, durante exercício físico; a inalação prévia de Ventavis poderá ser útil.
- Os episódios de desmaio podem ser devidos a doença subjacente. Informe o seu médico caso se agravem. O seu médico poderá considerar o ajuste da dose ou a alteração do seu tratamento.
- **Se sofrer de patologia cardíaca, tal como uma insuficiência cardíaca direita, e sentir que a sua situação se está a agravar**, por favor, consulte o seu médico. Os sintomas podem incluir inchaço nos pés e nos tornozelos, falta de ar, palpitações, urinar com maior frequência durante a noite. O seu médico poderá alterar o seu tratamento.
- **Se sentir dificuldade em respirar, tossir com sangue e/ou se suar excessivamente, estes podem ser sinais que poderá ter água nos pulmões (edema pulmonar)**. Pare de tomar Ventavis e consulte o seu médico imediatamente. O seu médico verificará a causa e tomará as medidas apropriadas.

- **Se tiver problemas hepáticos ou problemas renais muito graves para os quais seja necessário diálise**, informe o seu médico. A dose prescrita poderá ser gradualmente introduzida ou poderá ser-lhe prescrita uma dose mais baixa de Ventavis do que para outros doentes (ver secção 3 "Como utilizar Ventavis").

Contacto de Ventavis com a pele ou deglutição de Ventavis

NÃO deixe a solução de Ventavis contactar com a pele ou olhos. Caso tal aconteça, lave a pele ou os olhos imediatamente com água em abundância.

NÃO beba nem engula a solução de Ventavis. Em caso de engolir acidentalmente, beba muita água e informe o seu médico.

Outros medicamentos e Ventavis

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

O Ventavis e alguns outros medicamentos podem ter efeito uns sobre os outros na forma como atuam no seu organismo. Informe o seu médico se estiver a tomar:

- **Medicamentos utilizados para tratar a pressão arterial elevada ou doença cardíaca** (ex., beta bloqueantes, nitrovasodilatadores, inibidores da ECA). A sua tensão arterial poderá baixar muito mais. O seu médico poderá alterar a dosagem.
- **Medicamentos que tornam o sangue mais fluido ou inibem a coagulação sanguínea**, incluindo o ácido acetilsalicílico (para baixar a febre e aliviar as dores), heparina e anticoagulantes tipo cumarínico [ex., varfarina, femprocoumon], medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da fosfodiesterase e nitrovasodilatadores). O seu médico vigiá-lo-á cuidadosamente.

Antes de tomar qualquer medicamento fale com o seu médico ou farmacêutico, que possuem mais informações sobre medicamentos com os quais há que ter cuidado ou mesmo evitar quando estiver a utilizar Ventavis.

Gravidez

- **Se tem hipertensão pulmonar**, evite ficar grávida uma vez que a gravidez pode conduzir a um agravamento da sua doença, podendo mesmo correr perigo de vida.
- **Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar**, informe o seu médico imediatamente. Ventavis só deve ser utilizado durante a gravidez se o seu médico decidir que o possível benefício ultrapassa o possível risco para si e para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o Ventavis passa para o leite materno. Não pode ser excluído um possível risco para os bebés que estão a ser amamentados e é preferível evitar amamentar durante o tratamento com Ventavis.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Recém-nascidos, lactentes e mulheres grávidas não deverão ser expostos ao Ventavis do ar ambiente.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Ventavis baixa a pressão arterial e pode provocar tonturas ou vertigens em algumas pessoas. Não conduza nem opere quaisquer ferramentas ou máquinas se sentir estes efeitos.

Ventavis contém etanol

Ventavis contém uma pequena quantidade de etanol (álcool) (menos de 100 mg por dose).

3. Como utilizar Ventavis

A terapêutica com Ventavis deverá ser iniciada apenas por um médico com experiência no tratamento da hipertensão pulmonar.

Que quantidade inalar e durante quanto tempo

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose de Ventavis e a duração do tratamento certas para si dependem do seu estado individual. O seu médico aconselhá-lo-á, não altere a dose recomendada sem consultar o seu médico primeiro. Em geral, no início do tratamento com Ventavis, a primeira dose inalada deve ser de 2,5 micrograma de iloprost (conforme fornecido no aplicador bucal). Se esta dose for bem tolerada, a dosagem deve ser aumentada para 5 micrograma e mantida nesta dose. Em caso de baixa tolerabilidade à dose de 5 micrograma, a dose deve ser reduzida para 2,5 micrograma.

A maior parte das pessoas farão 6 a 9 sessões de inalação distribuídas ao longo do dia. Uma sessão de inalação durará geralmente cerca de 4 a 10 minutos, dependendo da dose prescrita e do nebulizador.

Se tiver problemas de rins ou fígado.

Não existe necessidade de adaptação da dose em doentes com problemas renais ligeiros ou moderados (doentes com uma depuração da creatinina >30 ml/min).

Se tiver problemas renais muito graves e necessitar de diálise ou se tiver problemas hepáticos, o seu médico iniciá-lo-á gradualmente no Ventavis e, possivelmente, prescreverá um menor número de inalações diárias. No início do tratamento, devem ser utilizadas doses de 2,5 micrograma com intervalos posológicos de 3 a 4 horas (correspondente a um máximo de 6 administrações por dia). Daí para a frente, o seu médico pode encurtar cuidadosamente os intervalos posológicos dependendo de como tolera o tratamento. Se o seu médico decidir aumentar mais a dose para até 5 micrograma, devem ser escolhidos inicialmente intervalos posológicos de 3 a 4 horas e encurtados, dependendo de como tolera o tratamento.

Se sentir que o efeito do Ventavis é demasiado forte ou demasiado fraco, **fale com o seu médico ou farmacêutico.**

Peça ao seu médico para que alguém o ajude a familiarizar-se com a utilização do nebulizador. Não deverá mudar para outro nebulizador sem consultar o seu médico assistente.

Como inalar

Para cada sessão de inalação, deve utilizar uma nova ampola de Ventavis. Imediatamente antes de começar a inalar, quebre a ampola de vidro e transfira todo o conteúdo para a câmara de medicamento do nebulizador.

A solução de Ventavis remanescente no nebulizador que não utilizar numa sessão de inalação deve ser deitada fora.

Além disso, siga as instruções sobre a higiene e limpeza do nebulizador que acompanham o nebulizador.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico.

- A solução para inalação por nebulização de Ventavis é inalada utilizando os nebulizadores que o seu médico prescreveu (ou o sistema HaloLite, ou o Prodose, ou o Venta-Neb, ou o sistema I-Neb AAD).
- Estes nebulizadores transformam a solução de Ventavis numa névoa que você inspira através da boca.
- Deve utilizar um bocal para a inalação para impedir que Ventavis entre em contacto com a pele. Não utilize uma máscara facial.
- Siga cuidadosamente todas as instruções que acompanham o nebulizador. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
- Elimine a solução de Ventavis que não utilizar numa sessão de inalação (ver secção 5).

Ventavis com alimentos e bebidas

Não se prevê que alimentos ou bebidas possam afetar Ventavis. Contudo, deve evitar ingerir alimentos ou beber líquidos durante a inalação.

Ventilação da divisão

Certifique-se de que ventila ou areja a divisão em que fez o tratamento com Ventavis. Outras pessoas poderão ser acidentalmente expostas ao Ventavis através do ar ambiente. Em especial, recém-nascidos, lactentes e mulheres grávidas não deverão ser sujeitos ao Ventavis.

Sistemas HaloLite e Prodose

1. Imediatamente antes de começar a inalar, quebre a ampola de vidro contendo 2 ml de solução, que apresenta dois anéis de cor (branco - rosa), para o abrir e transfira todo o conteúdo para a câmara de medicamento do nebulizador.
2. Deve executar o ciclo de inalação duas vezes se necessitar de uma dose elevada (5 microgramas) e uma vez se necessitar de uma dose baixa (2,5 microgramas). O volume de enchimento é sempre o conteúdo de um recipiente de vidro independentemente da dose.
3. O tempo de inalação depende do seu padrão respiratório.

Dispositivo	Dose de iloprost no aplicador bucal	Tempo de inalação calculado (frequência de 15 respirações por minuto)
HaloLite e Prodose	2,5 micrograma 5 micrograma	4 a 5 min 8 a 10 min

Sistema Venta-Neb

1. Imediatamente antes de começar a inalar, quebre a ampola de vidro com 2 ml de solução para a abrir, que apresenta dois anéis coloridos (branco-rosa) e transfira todo o conteúdo para a câmara de medicamento do nebulizador.
2. Podem funcionar dois programas:
3. O seu médico regulará o Venta-Neb para o programa adequado para que receba a dose que lhe foi prescrita.
P1 Programa 1: 5 micrograma de substância ativa no aplicador bucal para 25 ciclos de inalação.
P2 Programa 2: 2,5 micrograma de substância ativa no aplicador bucal para 10 ciclos de inalação.
4. Para obter o tamanho de gotícula ideal para a administração de Ventavis deve utilizar a placa defletora verde.

Dispositivo	Dose de iloprost no aplicador bucal	Tempo de inalação calculado
Venta-Neb	2,5 micrograma 5 micrograma	4 min 8 min

Sistema I-Neb AAD

1. Imediatamente antes de começar a inalar, quebre a ampola de vidro contendo 1 ml de solução, que apresenta dois anéis de cor (–branco-amarelo), para o abrir e transfira todo o conteúdo para a câmara de medicamento do nebulizador.
2. A dose pré-definida fornecida pelo sistema I-Neb AAD é controlada pela câmara de medicamento em combinação com um disco de controlo. Existem duas câmaras de medicamento codificadas por cores. Para cada câmara de medicação existe um disco de controlo codificado com a cor correspondente:
 - A câmara de medicamento com a lingueta vermelha é utilizada juntamente com o disco de controlo vermelho para a dose de 2,5 micrograma.
 - A câmara de medicamento com a lingueta roxa é utilizada juntamente com o disco de controlo roxo para a dose de 5 micrograma.
3. De modo a certificar-se de que recebe a dose prescrita, verifique a cor da câmara de medicamento e a cor do disco de controlo.

Devem ambas ter a mesma cor: vermelho para a dose de 2,5 microgramas ou roxo para a dose de 5 microgramas.

Dispositivo	Dose de iloprost no aplicador bucal	Tempo de inalação calculado
I-Neb AAD	2,5 micrograma	3,2 min
	5 micrograma	6,5 min

Para obter mais pormenores, por favor consulte o manual de instruções dos dispositivos de nebulização ou consulte o seu médico.

Se utilizar mais Ventavis do que deveria

Utilizar mais Ventavis do que deveria pode provocar uma diminuição na pressão arterial com sintomas tais como tonturas ou desmaios.

Também pode sentir uma dor de cabeça forte, vermelhidão da face (rubor), sensação de enjoos (náuseas), vômitos ou diarreia. É também possível um aumento da pressão arterial, uma redução ou aumento da frequência cardíaca e dor nos membros ou nas costas. Se tiver algum destes sintomas:

- pare a sessão de inalação
- fale com o seu médico

Caso se tenha esquecido de utilizar Ventavis

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Pergunte ao seu médico o que deve fazer.

Se parar de tomar Ventavis

Se parar ou desejar parar o tratamento, fale primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários graves podem ocorrer. Neste caso fale imediatamente com o seu médico

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

Acontecimentos hemorrágicos (principalmente epistaxe (hemorragia nasal) e hemóptise (tosse com sangue das vias respiratórias) podem ocorrer com muita frequência, especialmente se tiver a tomar medicamentos para diluir o sangue (anticoagulantes). O risco de hemorragia pode aumentar nos doentes quando são administrados concomitantemente inibidores da agregação plaquetária ou anticoagulantes (ver igualmente a secção 2. Muito Raramente, foram notificados casos de hemorragia cerebral e intracraniana fatais.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- O desmaio (*síncope*) é um sintoma da própria doença, mas também pode ocorrer durante o tratamento com Ventavis. (ver também a secção 2, "Advertências e precauções", para se aconselhar o que pode fazer para tentar evitar que tal aconteça).
- Tensão arterial baixa (hipotensão)

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

Broncoespasmo (constricção muscular repentina das paredes das vias aéreas pequenas) e pieira (ver também secção 2 "Advertências e precauções")

Abaixo apresentamos uma lista dos efeitos secundários, de acordo com a respetiva probabilidade de ocorrência

Efeitos secundários muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- dilatação dos vasos sanguíneos (vasodilatação). Os sintomas podem ser rubor ou vermelhidão da face
- Desconforto no peito / dor no peito
- tosse
- dor de cabeça
- náuseas
- dor no maxilar/espasmo dos músculos dos maxilares (trismo)
- inchaço nos membros (edema periférico)

Efeitos secundários frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- dificuldades respiratórias (dispneia)
- tonturas
- vômitos
- diarreia
- dor ao engolir (irritação faringolaríngea) irritação da garganta
- irritação na boca e na língua, incluindo dor
- vermelhidão
- batimento cardíaco acelerado (taquicardia)
- consciência dos batimentos cardíacos acelerados (palpitações)

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

- redução do número de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia)
- hipersensibilidade (i.e. alergia)
- perturbações do paladar (disgeusia)

Outros efeitos possíveis

- O inchaço, principalmente dos tornozelos e pernas, deve-se à retenção de líquidos (edema periférico) é um sintoma muito comum da própria doença, mas também pode ocorrer durante o tratamento com Ventavis.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ventavis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem.
Não existem instruções especiais de conservação.

Elimine qualquer solução de Ventavis que não tenha sido utilizada na sua sessão de inalação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ventavis:

- **A substância ativa** é o iloprost.
1 ml de solução contém 10 micrograma de iloprost (na forma de iloprost trometamol).
Cada ampola com 1 ml contém 10 micrograma de iloprost.
Cada ampola com 2 ml contém 20 micrograma de iloprost.
- **Os outros componentes** são trometamol, etanol, cloreto de sódio, ácido clorídrico para o ajuste do pH e água preparações para injetáveis.

Ventavis é fornecido em ampolas incolores (vidro do tipo I), contendo 1 ml ou 2 ml de solução para inalação por nebulização.

Qual o aspeto de Ventavis e conteúdo da embalagem:

Ventavis é uma solução incolor para inalação por nebulização.

Ventavis está disponível em embalagens contendo:

- 30, 90, 100 ou 300 ampolas com 2 ml para a utilização com HaloLite, Prodose e Venta-Neb. As ampolas contendo 2 ml são marcadas com dois anéis de cor (branco - rosa).
- ou 30 ou 168 ampolas com 1 ml para a utilização com o nebulizador I-Neb. As ampolas contendo 1 ml são marcadas com dois anéis de cor (branco-amarelo).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Bayer Pharma AG, D-13342 Berlim, Alemanha

Fabricante:

Berlimed S.A., Poligono Industrial Santa Rosa s/n, 28806 Alcalá de Henares, Madrid, Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359-(0)2-81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél.: +33-(0)3-28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: + 353-(0)1-2999 313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370-5-23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel.: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35-621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

Romania

SC Bayer SRL

Tel.: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d.o.o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel. +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)1635-56 30 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização e manipulação

Foi demonstrado que dois sistemas de nebulização de ar comprimido, HaloLite e Prodose, são nebulizadores adequados para a administração de Ventavis. Para cada sessão de inalação, o conteúdo de uma ampola contendo 2 ml de Ventavis solução para inalação por nebulização será transferido para a câmara da medicação do nebulizador imediatamente antes da utilização. HaloLite e Prodose são sistemas dosimétricos. Param automaticamente assim que tiver sido administrada a dose pré-definida. O tempo de inalação depende do padrão respiratório do doente.

Dispositivo	Dose de iloprost no aplicador bucal	Tempo de inalação calculado (frequência de 15 respirações por minuto)
HaloLite e Prodose	2,5 micrograma	4 a 5 min
	5 micrograma	8 a 10 min

Para uma dose de 5 microgramas de iloprost no aplicador bucal, recomenda-se que sejam completados dois ciclos de inalação com programa de dose pré-definida de 2,5 microgramas com o conteúdo de uma ampola contendo 2 ml de Ventavis solução para inalação por nebulização, que é marcado com dois anéis de cor (branco—rosa).

Para mais pormenores, consulte os manuais de instruções dos nebulizadores HaloLite e Prodose.

Para além disso, demonstrou-se que Venta-Neb, um nebulizador ultrassónico portátil alimentado a bateria, é igualmente adequado para a administração de Ventavis. O MMAD medido das gotículas de aerossol era de 2,6 micrómetros. Para cada sessão de inalação será transferido o conteúdo de uma ampola contendo 2 ml de Ventavis solução para inalação por nebulização e que é marcado com dois anéis de cor (branco – rosa) para a câmara de medicamento do nebulizador imediatamente antes da sua utilização.

Podem funcionar dois programas:

P1 Programa 1: 5 micrograma de substância ativa no aplicador bucal para 25 ciclos de inalação.

P2 Programa 2: 2,5 micrograma de substância ativa no aplicador bucal para 10 ciclos de inalação.

A seleção do programa pré-definido é feito pelo médico.

O Venta-Neb indica ao doente que deve inalar mediante um sinal ótico e acústico. O nebulizador para após a dose pré-definida ter sido administrada. Para obter o tamanho de gotícula ideal para a administração de Ventavis deve utilizar a placa defletora verde. Para obter mais pormenores, consulte o manual de instruções do nebulizador Venta-Neb.

Dispositivo	Dose de iloprost no aplicador bucal	Tempo de inalação calculado
Venta-Neb	2,5 micrograma	4 min
	5 micrograma	8 min

O sistema I-Neb AAD é um sistema nebulizador portátil, manual, com tecnologia de rede vibratória. Este sistema cria gotículas por ultrassons, que forçam a solução através de uma rede. O nebulizador I-

Neb AAD é igualmente adequado para a administração de Ventavis. O MMAD medido das gotículas de aerossol era de 2,1 micrómetros.

Este nebulizador monitoriza o padrão respiratório para determinar o tempo de pulsação necessário para fornecer a dose pré-definida de 2,5 ou 5 microgramas de iloprost.

A dose pré-definida fornecida pelo sistema I-Neb AAD é controlada pela câmara de medicamento em combinação com um disco de controlo. Existem duas câmaras de medicamento codificadas por cores.

Para cada câmara de medicação existe um disco de controlo codificado com a cor correspondente:

A câmara de medicamento com a lingueta vermelha é utilizada juntamente com o disco de controlo vermelho para a dose de 2,5 micrograma.

A câmara de medicamento com a lingueta roxa é utilizada juntamente com o disco de controlo roxo para a dose de 5 micrograma.

Para cada sessão de inalação com o sistema I-Neb AAD, o conteúdo de uma ampola de 1 ml de Ventavis, apresentando dois anéis de cor (branco-amarelo), será transferido para a câmara de medicamento adequada imediatamente antes da sua utilização.

Dispositivo	Dose de iloprost no aplicador bucal	Tempo de inalação calculado
I-Neb AAD	2,5 micrograma	3,2 min
	5 micrograma	6,5 min

Uma vez que o I-Neb nebulizador demonstrou ter produzido um aerossol com características físicas ligeiramente diferentes em relação ao HaloLite, ProDose e o dispositivo Venta-Neb e uma rápida libertação da solução, os doentes que utilizem um nebulizador não devem trocar por outro sem supervisão médica.

Não foram estabelecidas a eficácia e a tolerabilidade do iloprost inalado quando administrado com outros sistemas nebulizadores, que proporcionam características diferentes de nebulização da solução de iloprost.